

ОБЗОРЫ

© Коллектив авторов

МИКРОРНК КАК ПЕРСПЕКТИВНЫЕ ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ И ПРОГНОСТИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ РАКА МОЧЕПОЛОВОЙ СИСТЕМЫ ЧЕЛОВЕКА

Е.В. Кугаевская, О.С. Тимошенко, Т.А. Гуреева, С.П. Радько, А.В. Лисица*

Научно-исследовательский институт биомедицинской химии имени В.Н. Ореховича,
119121, Москва, ул. Погодинская, 10; *эл. почта: elena.kugaevskaya@ibmc.msk.ru

Рак мочеполовой системы (РМПС) занимает значительную долю (более одной пятой) в структуре онкологических заболеваний человека, что делает разработку подходов к его ранней диагностике важной задачей современной биомедицины. Перспективными диагностическими и прогностическими биомаркерами онкозаболеваний, в том числе РМПС, служат циркулирующие микроРНК. Эти обнаруживаемые в биологических жидкостях человека короткие (17–25 нуклеотидов) молекулы некодирующей РНК выполняют в клетках регуляторную роль. В обзоре рассмотрено современное состояние исследований по оценке микроРНК как биомаркеров таких типов РМПС человека, как злокачественные опухоли мочевого пузыря, почки, предстательной железы, яичек, яичников и шейки матки. Особое внимание уделено исследованиям, посвящённым определению микроРНК в моче как суррогатной “жидкой биопсии”, которая может обеспечивать наиболее простой и дешёвый подход к массовому неинвазивному скринингу РМПС человека. Использование панелей микроРНК вместо единичных типов микроРНК в целом приводит к более высоким значениям чувствительности и специфичности разрабатываемых диагностических тестов. Однако к настоящему времени работы по оценке микроРНК как биомаркеров РМПС человека носят исследовательский характер и дальнейшее внедрение диагностических тестов на основе микроРНК в практику требует проведения успешных клинических испытаний.

Ключевые слова: рак; мочеполовая система человека; микроРНК; диагностические маркеры

DOI: 10.18097/PBMC20247004191

ВВЕДЕНИЕ

Рак мочеполовой системы (РМПС), к которому относится рак мочевыводящих путей и рак женской и мужской репродуктивных систем, составляет большой процент всех злокачественных новообразований [1–7], причём его доля у мужчин и женщин приблизительно одинакова [8]. В зависимости от региона мира вклад РМПС в общее число злокачественных заболеваний человека варьирует от 20% до 23% [9, 10]. К наиболее распространённым видам РМПС относятся злокачественные опухоли предстательной железы, тела матки, почки, шейки матки, мочевого пузыря и яичников. Так, в структуре заболеваемости раком в Российской Федерации их доли составляют соответственно 5,1%, 3,8%, 2,8%, 2,6% и 2,5% (<https://spb.medsu.ru/articles/statistika-onkologicheskikh-zabolevaniy>). Среди них рак предстательной железы и рак шейки матки связаны с наиболее высокими показателями смертности [11]. Общей чертой большинства опухолей мочеполовой системы, выявляемых на стадиях инвазивного или метастатического рака, является отсутствие характерных симптомов на ранних стадиях болезни [1, 3, 12, 13]. Выявление РМПС на поздних стадиях развития заболевания значительно ухудшает показатели 5-летней выживаемости пациентов [9]. Развитие методов диагностики злокачественных новообразований на более ранних стадиях всегда рассматривалось как один из перспективных подходов к борьбе с онкологическими заболеваниями, как в общем случае, так и применительно к РМПС человека [14, 15].

Современная диагностика РМПС включает инструментальные методы, такие как сонография, эндоскопия и пиелография, а также более высокотехнологичные методы компьютерной, магнитно-резонансной и позитронно-эмиссионной томографии [16, 17]. Тканевая биопсия остаётся обязательным методом подтверждения диагноза в случае уrogenитальных онкологических заболеваний [18]. Также в диагностике данных заболеваний широко используются молекулярно-генетические и биохимические методы, в том числе определение различных биомаркеров, особенно применительно к массовому скринингу РМПС [17–19]. Кроме того, биомаркеры используются для оценки прогноза развития уrogenитальных онкозаболеваний и ответа на терапию [17].

В последнее десятилетие наблюдается возрастающий интерес к микроРНК как к потенциальным диагностическим и прогностическим биомаркерам РМПС [20]. МикроРНК, размер которых составляет от 17 до 25 нуклеотидов (нт), относятся к особому классу некодирующих РНК (нкРНК), которые вовлечены в регуляцию различных физиологических процессов и прогрессирование заболеваний человека, в том числе в качестве как онкогенных факторов, так и опухолевых супрессоров [21–24]. К настоящему времени у человека известны 2654 последовательности микроРНК (<http://www.mirbase.org>, Release 22.1). Мишенями одной микроРНК могут быть до 400 различных мРНК, поэтому предполагается, что от одной трети до половины человеческих генов напрямую регулируются микроРНК [25, 26]. Биологические

функции отдельных микроРНК были хорошо изучены на моделях нокаута *in vivo* и экспериментов по трансгенной сверхэкспрессии [27]. Была установлена их роль в различных биологических функциях, таких как дифференцировка клеток, эмбриогенез, органогенез и апоптоз [28, 29]. В связи с тем, что микроРНК играют существенную роль в пролиферации и дифференцировке клеток, предполагается, что их дисфункциональная экспрессия может приводить к возникновению ряда патологических процессов, включая неопластические заболевания [26, 30]. Хотя микроРНК в основном имеют внутриклеточную локализацию, однако некоторое их количество обнаруживается во внеклеточной среде (включая различные биологические жидкости) — так называемые “циркулирующие микроРНК” [31, 32]. Именно циркулирующие микроРНК рассматриваются как привлекательные кандидаты в малоинвазивные и неинвазивные биомаркеры для диагностики различных видов рака [32].

Данный обзор посвящён современному состоянию исследований по использованию циркулирующих микроРНК в качестве диагностических и прогностических биомаркеров таких видов РМПС, как злокачественные опухоли мочевого пузыря, почки, предстательной железы, яичек, яичников и шейки матки. В вводной части кратко освещены биогенез и методы детекции циркулирующих микроРНК как потенциальных биомаркеров. Особое внимание уделено исследованиям, посвящённым определению микроРНК в моче в качестве биомаркеров так называемой суррогатной “жидкой биопсии”, которая может отражать патофизиологию заболевания человека в реальном времени и обеспечивать наиболее простой и дешёвый подход к массовому неинвазивному скринингу РМПС человека.

1. ПРОИСХОЖДЕНИЕ, БИОЛОГИЧЕСКИЕ ФУНКЦИИ И МЕТОДЫ ОПРЕДЕЛЕНИЯ микроРНК

1.1. Биогенез микроРНК

Канонический путь созревания микроРНК начинается в клеточном ядре с этапа транскрипции. Последовательности, кодирующие микроРНК, эволюционно консервативны и локализованы в различных частях генома — интронах, экзонах белок-кодирующих генов, межгенных участках [33]. В геноме человека локусы микроРНК находятся в непосредственной близости друг от друга, формируя полицистронную транскрипционную единицу [34]. Локусы транскрибируются РНК-полимеразой II с образованием первичной микроРНК (при-микроРНК) — имеющих в своём составе “шпильчатые” структуры молекул РНК длиной несколько сотен нт, “кэпированных” и полиаденилированных соответственно на 5'- и 3'-концах [33]. На следующем этапе происходит расщепление первичной микроРНК рибонуклеазой III класса Drosha с формированием предшественников микроРНК (пре-микроРНК) — молекул РНК размером ~70 нт, структура которых представляет “шпильку” с выступом на 3'-конце длиной 2 нт (рис. 1) [35]. Пре-микроРНК транспортируется из клеточного ядра в цитоплазму при участии белка экспортина-5, где рибонуклеаза III класса Dicer при участии белков TRBP (transactivation response RNA-binding protein) и Argonaute (AGO1–AGO4) вырезает из неё петлевой участок, что приводит к формированию асимметричной двуцепочечной молекулы РНК длиной 19–24 пар оснований (п.о.) с выступами на обоих 3'-концах длиной 2 нт (рис. 1). На завершающем этапе созревания микроРНК при участии белков шаперонов (в частности, Hsc70 и Hsp90) происходит её связывание с белком семейства Argonaute (AGO1–AGO4) с образованием

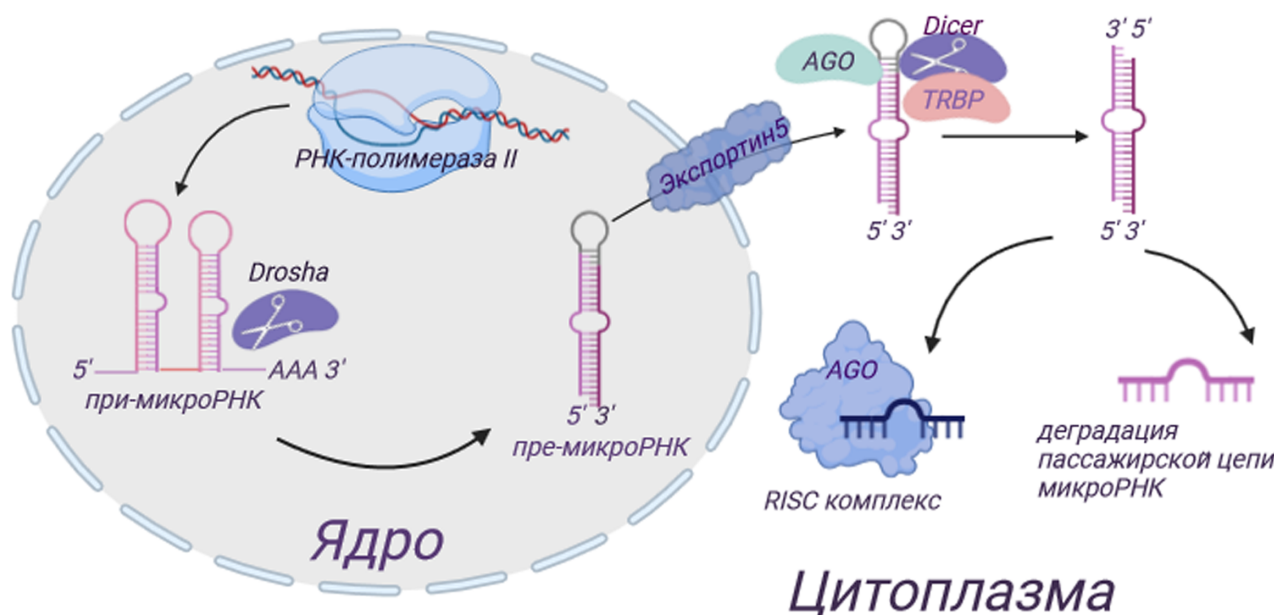


Рисунок 1. Схематическое изображение канонического пути созревания микроРНК.

рибопротеинового комплекса, известного как RISC (RNA-induced silencing complex). В процессе образования комплекса двуцепочечная молекула изгибается, что приводит к её расплетанию; при этом одна из цепей укладывается между субъединицами белка (“направляющая”) и остаётся интактной, а вторая (“пассажирская”) вытесняется и подвергается деградации [35]. Наряду с каноническим, существуют неканонические пути созревания микроРНК, которые делят на Drosha- и Dicer-независимые [35]. Кроме того, транспорт пре-микроРНК из ядра в цитоплазму может осуществляться белком экспортин-1, что также представляет собой важный альтернативный путь процессинга микроРНК [36].

1.2. Регуляторная роль микроРНК

Механизм регуляции экспрессии генов, опосредованный микроРНК, основан на репрессии трансляции мРНК [26, 37]. Считается, что чаще всего микроРНК связывается с последовательностью 3'-нетранслируемой области (3'-untranslated region, 3'-UTR) мРНК, причём в этом связывании участвуют нуклеотиды 2–7 или 2–8 микроРНК с 5'-конца (так называемый seed region), тем самым блокируя её трансляцию и индуцируя деаденилирование и декэпирование (рис. 2) [38, 39]. Ряд дополнительных белков, таких как белки семейства GW182, вовлечены в формирование полного рибопротеинового комплекса выключения гена, который выполняет расщепление мРНК AGO2-эндонуклеазой, являющейся частью RISC, и инициирует декэпирование мРНК белком DCP2 с последующей 5'-3'-деградацией экзорибонуклеазой 1 (XRN1) [40]. Наряду с этим, сайты связывания микроРНК были также идентифицированы в других регионах мРНК, а именно в 5'-UTR и кодирующей последовательности [41].

1.3. Циркулирующие микроРНК

Циркулирующие микроРНК составляют незначительную часть всех микроРНК, основная доля которых локализована внутри клетки, но присутствуют в детектируемых количествах во всех жидкостях организма, включая кровь и мочу [41, 42].

Происхождение циркулирующих микроРНК может быть связано как с их направленной секрецией в межклеточное пространство (как части процесса межклеточного взаимодействия), так и с клеточным метаболизмом и гибелью клеток [43]. В обоих случаях микроРНК попадают впоследствии из межклеточного пространства в биологическую жидкость (например, в кровоток). Многие микроРНК обнаруживаются в различных типах биологических жидкостей, но некоторые показывают специфическое присутствие только в ограниченном числе типов жидкостей [42]. Устойчивость микроРНК к воздействию рибонуклеаз, присутствующих в биологических жидкостях, связана с тем, что микроРНК циркулируют в составе рибопротеиновых комплексов, образованных белками-компонентами RISC (в первую очередь белком Ago2, с которым связано до 90% микроРНК в плазме крови), нуклеофосмином, липопротеинами высокой плотности [41, 44]. Кроме того, микроРНК циркулируют в биологических жидкостях в составе внеклеточных везикул — экзосом (диаметром 30–100 нм), эктосом (диаметром 100–1000 нм), а также апоптотических телец [41, 42].

1.4. Методы определения микроРНК

Впервые микроРНК была детектирована в 1993 г. с помощью “нозерн-блоттинга” [45] — метода, включающего электрофоретическое разделение микроРНК, перенос её на нитроцеллюлозную мембрану и гибридизацию с мечеными (как правило, флуоресцентно) ДНК-зондами. Хотя данный метод детекции микроРНК применяется до настоящего времени, он имеет низкую чувствительность и время- и трудозатратен [46, 47]. Сегодня для таргетированной детекции микроРНК получили широкое распространение различные варианты полимеразной цепной реакции в реальном времени (ПЦР-РВ): с использованием линейных праймеров, “стебель-петлевая” (stem-loop) ПЦР-РВ, “двуххвостовая” (two-tailed) ПЦР-РВ и “лигирующая” ПЦР-РВ (рис. 3) [47]. Последний вариант (рис. 3Г) позволяет избежать этапа обратной транскрипции [48], который, как правило, характеризуется низкой эффективностью, тем самым снижая чувствительность детекции

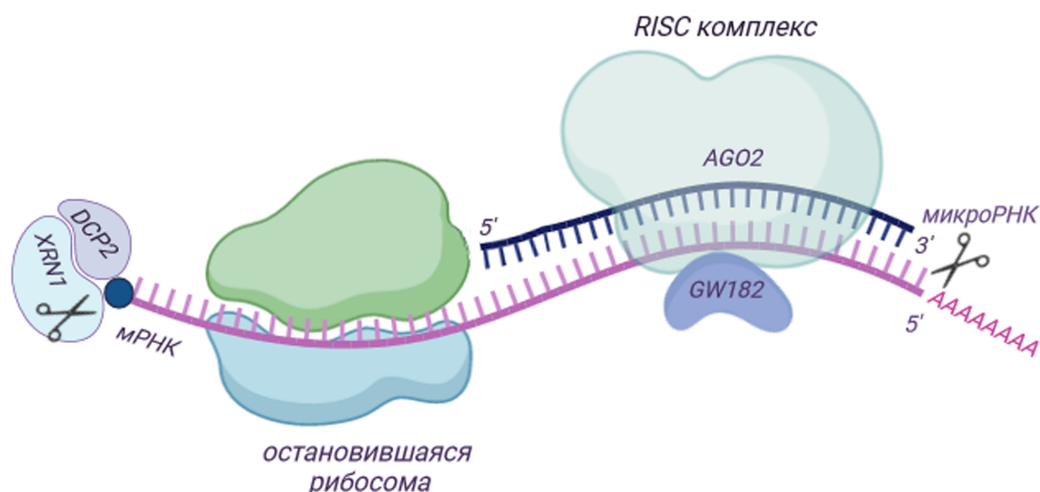


Рисунок 2. Роль микроРНК в регуляции экспрессии генов.

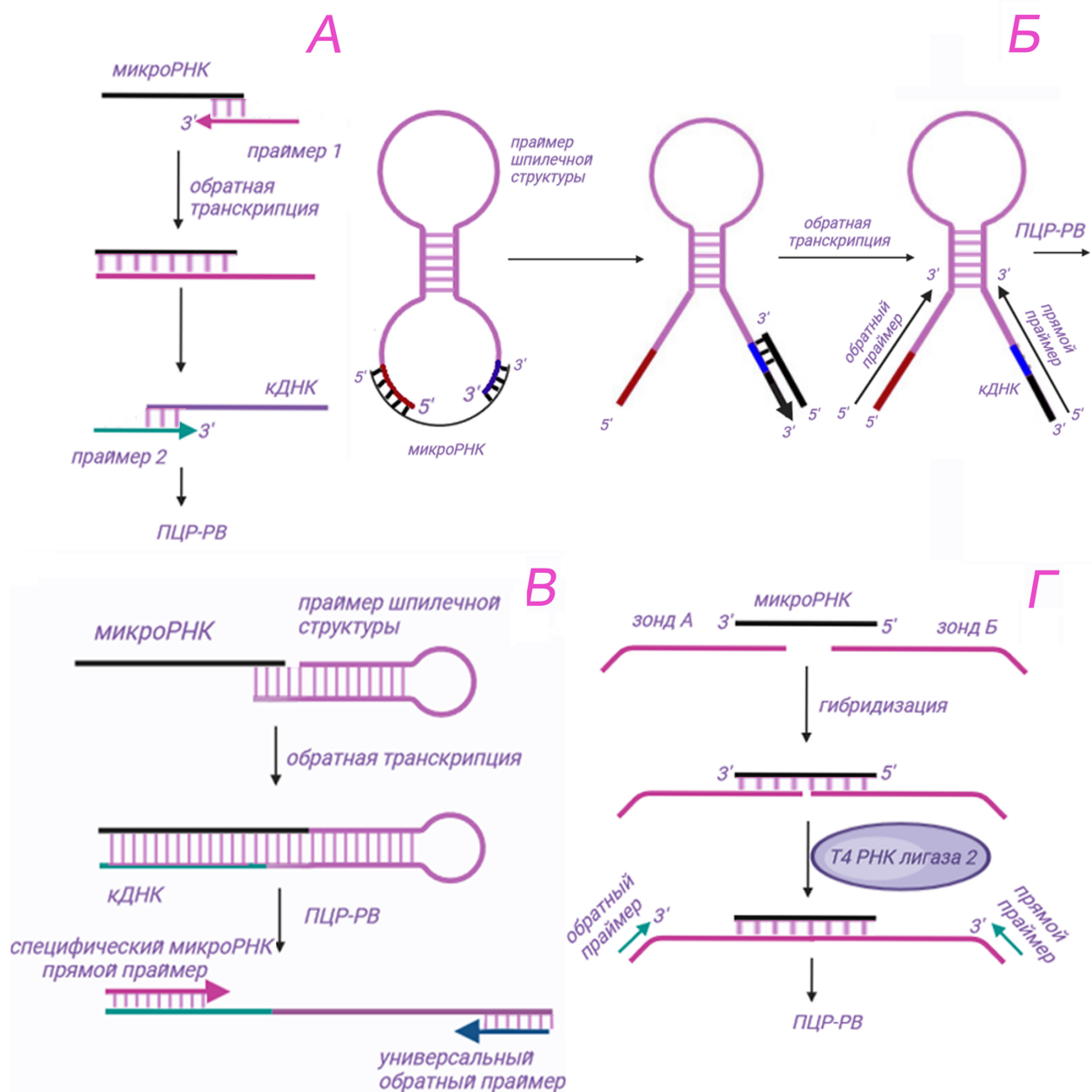


Рисунок 3. Схематическое изображение вариантов полимеразной цепной реакции в реальном времени (ПЦР-РВ) для детекции молекул микроРНК: ПЦР-РВ с использованием линейных праймеров (А), “двуххвостовая (two-tailed) ПЦР-РВ (Б), “стебель-петлевая” (stem-loop) ПЦР-РВ (В), “лигирующая” ПЦР-РВ (Г).

в целом. Наиболее часто для детекции микроРНК применяется “стебель-петлевая” ПЦР-РВ (рис. 3В). Праймер со шпильчатой структурой обеспечивает более чем 100-кратное улучшение чувствительности детекции по сравнению с линейными праймерами [49]. Метод “двуххвостовой” ПЦР-РВ (рис. 3Б) был разработан для повышения специфичности определения микроРНК — в нём используется праймер со шпильчатой структурой, концы которого комплементарны двум концевым последовательностям анализируемой микроРНК [50]. Определение микроРНК может проводиться не только в формате ПЦР-РВ, но и в формате цифровой капельной ПЦР (цкПЦР), что в целом сопровождается снижением предела детекции и повышением её точности [51, 52].

Наряду с ПЦР, для детекции микроРНК были предложены подходы, основанные на использовании методов изотермической амплификации, таких как “амплификация катящегося колеса” (rolling-circle amplification), “петлевая изотермическая амплификация” (loop-mediated amplification), “каталитическая сборка шпилек” (catalytic hairpin assembly), “реакция цепной гибридизации” (hybridization chain reaction) и ряд других [46, 47]. Следует также отметить, что в последние годы активно развивается подход, основанный на определении микроРНК с использованием CRISPR/Cas-нуклеаз [47]. Однако к настоящему времени все эти подходы не получили широкого распространения и практически

не используются в исследованиях, посвящённых оценке диагностической и прогностической значимости микроРНК как биомаркеров заболеваний человека.

Для профилирования микроРНК при поиске потенциальных биомаркеров заболеваний человека широко используются ДНК-микрочипы и методы секвенирования следующего поколения (next generation sequencing, NGS) [53]. К достоинствам микрочипов можно отнести возможность одновременно анализировать сотни микроРНК. Однако чувствительность и селективность детекции при этом невелики, а динамический диапазон не превышает три порядка [46, 47, 53]. Ряд технологических улучшений (ферментативное удлинение последовательностей микроРНК, использование дополнительных флуоресцентно-меченных зондов, которые лигируются с микроРНК при гибридизации на иммобилизованных зондах, использование зондов со шпилечной структурой и LNA (Locked Nucleic Acid)-зондов) позволяют повысить чувствительность и селективность определения микроРНК, но за счёт существенного удорожания анализа [46, 53]. Метод NGS, в отличие от ДНК-микрочипов, где используются известные последовательности микроРНК, позволяет не только количественно определять известные микроРНК с высокой чувствительностью и в широком динамическом диапазоне, но и обнаруживать прежде неизвестные микроРНК [47]. Являясь довольно дорогостоящим методом, NGS в настоящее время получает всё более широкое распространение для определения профиля микроРНК при различных патологиях человека [47, 53].

2. МИКРОРНК ПРИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЯХ МОЧЕПОЛОВОЙ СИСТЕМЫ ЧЕЛОВЕКА

При дальнейшем изложении будет использоваться общепринятая стандартизованная система наименования микроРНК, имеющая вид hsa-miR-(N)-3/5p [54]. Обозначение начинается с указания видовой принадлежности микроРНК (hsa — *Homo sapiens*), которое в контексте данного обзора будет опущено. Следующий буквенный блок указывает на зрелую одноцепочечную микроРНК (miR), за которым идёт порядковый номер (N), присваиваемый при аннотации (например, miR-19), после которого может следовать латинская буква (a, b, c и т.д.), используемая для указания близкого родства последовательностей микроРНК (например, последовательности зрелых miR-19a и miR-19b отличаются лишь одним основанием). После номера следует индикатор цепи шпилечного предшественника, из которой происходит микроРНК (3p для 3', 5p для 5').

2.1. Рак мочевого пузыря

Рак мочевого пузыря (РМП) является десятым по частоте встречаемости среди наиболее распространенных видов рака в мире с высокими показателями заболеваемости и смертности [55].

Опухоли мочевого пузыря делят на два типа: с низкой степенью злокачественности — немышечно-инвазивные, и опухоли с высокой степенью злокачественности — мышечно-инвазивные. До сих пор золотым стандартом его диагностики является цистоскопия — высокоинвазивная процедура, которая может давать ложноотрицательные результаты в случае рака *in situ* [56, 57]. Кроме цистоскопии для точной диагностики РМП используются дополнительные методы — рентгенологический анализ и компьютерная томография [57, 58]. Существуют различные методы лечения РМП (хирургическое вмешательство, химиотерапия, лучевая терапия), однако прогноз и клинический ответ варьируются у разных пациентов, а частота рецидивов и угроза прогрессирования заболевания сохраняется в течение следующих 5 лет [59].

В настоящее время хорошо установлено, что нкРНК, в частности микроРНК, связаны с возникновением и развитием РМП [60–62]. При этом наблюдается изменение экспрессионного профиля микроРНК как в образцах тканей, так и профиля представленности микроРНК в крови и моче пациентов с РМП [63–65]. Секвенирование образцов тканей пациентов с диагнозом РМП выявило 74 микроРНК, 33 из которых имели повышенный уровень экспрессии, а 41 — пониженный, по сравнению со здоровыми донорами [64]. В моче пациентов с РМП обнаружено более 50 микроРНК, экспрессия которых была либо повышена, либо понижена по сравнению с нормой [66]. Например, в моче пациентов наблюдалось снижение уровней miR-99a, miR-125b, miR-30b, miR-204, miR-532-3p и miR-10a [67–69], а уровни miR-126, let-7b-5p, miR-149-5p, miR-146a-5p и miR-423-5p были повышены по сравнению с нормой [66]. Сходные результаты были также получены для ряда других микроРНК: miR-3-5p, miR-19-5p и miR-93-5p [70].

Уровень определённых микроРНК в моче пациентов может служить не только диагностическим признаком РМП, но также помочь в определении типа РМП, степени его злокачественности и прогноза развития заболевания. Например, уровень miR-200c снижается при немышечном инвазивном типе РМП [71]; уровни miR-618 и miR-125b-5p повышаются при мышечном инвазивном типе РМП [72]; уровень miR-146a-5p значительно увеличивается при высокой степени злокачественности РМП [73]; уровень miR-10a коррелирует со степенью и стадией РМП [69]; высокие уровни miR-149-5p и miR-93a-5p ассоциируются с плохой общей выживаемостью пациентов [66].

Определение спектра микроРНК в моче пациента является наиболее информативным диагностическим подходом при РМП, а сравнительный анализ нескольких микроРНК показывает более высокую диагностическую эффективность [74]. Например, при анализе представленности miR-96-5p и miR-183-5p в моче чувствительность диагностики РМП достигала 88,2%, а специфичность — 87,8%, что было существенно выше, чем для каждой

микроРНК по отдельности [75]. Определение соотношения значений представленности miR-126 (повышена при РМП) и miR-152 (понижена при РМП) в моче пациентов позволило диагностировать РМП со специфичностью 82% и чувствительностью 72% [76]. Недавно показана корреляция между уровнями представленности miR-106b-3p (понижена при РМП), miR-199a-5p и miR-145-3p (сверхэкспрессированы при РМП), что позволило повысить чувствительность диагностики РМП [77]. Анализ представленности определённых микроРНК в моче, а особенно определение спектра микроРНК в каждом конкретном случае, является многообещающим диагностическим подходом при РМП, потенциально позволяющим определить тип опухоли, а также прогнозировать течение заболевания [74].

2.2. Рак почки

Почечно-клеточный рак (ПКР) является 15-м по распространённости видом рака во взрослой популяции: на его долю приходится около 3% злокачественных неоплазий [78, 79]. Его отличительной особенностью является резистентность к химиотерапии [79, 80]. К основным типами ПКР относятся: светлоклеточная карцинома (СКК) (ccRCC), папиллярная почечно-клеточная карцинома (ПКК) (pRCC), хромофобная карцинома (ХКК) (chRCC) и онкоцитомы. СКК составляет примерно 90% всех злокачественных опухолей почек [81, 82]. Основными методами терапии ПКР являются химиотерапия, лучевая терапия и хирургическая резекция, однако к их недостаткам можно отнести сложность обнаружения небольших опухолей, резистентность к химиотерапии и последующие рецидивы заболевания [82]. На момент постановки диагноза ПКР у 18% пациентов уже имеются метастазы, а у 20–50% пациентов метастазы развиваются впоследствии как после частичной, так и радикальной нефрэктомии [83–85]. В настоящее время не существует надёжного метода прогнозирования метастазов при ПКР. Поиск чувствительных малоинвазивных биомаркеров, позволяющих диагностировать ПКР на ранней стадии, а также прогнозировать метастазирование опухоли, идёт по разным направлениям, в том числе путём анализа представленности циркулирующих микроРНК в крови и моче пациентов [79, 86].

К настоящему моменту в сыворотке крови и моче пациентов с ПКР обнаружено более 60 микроРНК, представленность которых достоверно отличается от нормы (в 30% случаев она понижена, а в 70% — повышена) [86]. Интересно, что спектр микроРНК мочи с изменённой представленностью отличается от спектра таковых микроРНК сыворотки крови. При этом в моче было найдено около 20 микроРНК с изменённой представленностью (для большинства — повышенная). Снижение экспрессии отмечено для нескольких из них (miR-126-3p, miR-30c-5p, miR-328-3p и miR-15a), которые относятся к числу опухолевых супрессоров [86]. Кроме того, miR-15a, может рассматриваться как потенциальный диагностический

маркер для всех типов ПКР, позволяя дифференцировать злокачественные и доброкачественные опухоли почки со специфичностью 98,1% и чувствительностью 100% [80].

В качестве перспективных кандидатов на роль биомаркеров наиболее распространённого типа рака почки — СКК, были предложены некоторые микроРНК, уровень представленности которых был существенно повышен по сравнению с нормой — miR-122, miR-1271, miR-15b и miR-210 [87, 88], или понижен, например, как у miR-30a-5p [89]. В качестве маркеров развития онкоцитомы почек были предложены miR-498, miR-183, miR-205 и miR-31 [90]. Их экспрессия в моче увеличивается по мере развития опухоли, поэтому они рассматриваются в качестве предоперационных биомаркеров, позволяющих диагностировать заболевание на ранней стадии.

Уровень представленности некоторых микроРНК позволяет обнаруживать прогрессирующие формы ПКР, а также прогнозировать выживаемость пациентов и клинический ответ на терапию. Например, при прогрессирующей форме СКК в моче значительно снижается представленность miR-328-3p, при этом уровень представленности коррелирует с общей выживаемостью пациентов: пациенты с высоким уровнем представленности miR-328-3p демонстрировали в среднем большую выживаемость по сравнению с пациентами, имеющими её низкую представленность, что делает miR-328-3p перспективным кандидатом в прогностические биомаркеры СКК [91].

Потенциальными маркерами развития метастазов при СКК являются miR-191-5p, miR-324-3p и miR-186-5p, представленность которых в моче пациентов с метастазирующим СКК существенно повышена [92]. В качестве биомаркера, позволяющего оценить клинические результаты лечения у пациентов с метастатической формой СКК, предлагается использовать miR-210-3p, уровень представленности которой в моче коррелировал с ответом на терапию [93]. При неметастатической форме СКК в моче пациентов была значительно повышена представленность микроРНК семейства miR-let-7 (let-7a, let-7b, let-7c, let-7d, let-7e и let-7g); наиболее перспективным кандидатом на роль биомаркера является miR-let-7a, которая позволяет диагностировать эту форму СКК со специфичностью 81% и чувствительностью 71% [94].

2.3. Рак предстательной железы

Рак предстательной железы (РПЖ) является наиболее часто диагностируемым злокачественным заболеванием и второй по значимости причиной смертности от рака среди мужчин [95]. Ранняя диагностика имеет важное значение, поскольку локализованный РПЖ можно вылечить путём радикальной простатэктомии или лучевой терапии, тогда как метастатический РПЖ неизлечим. В настоящее время наиболее широко используемым подходом для выявления РПЖ является анализ крови для оценки повышения ПСА (простатический специфический антиген), который играет важную роль в раннем выявлении РПЖ [96]. Однако его уровень

может повышаться и при доброкачественной гиперплазии предстательной железы (ДГПЖ), а также при остром простатите [97]. Низкая специфичность ПСА для диагностики РПЖ требует проведения высокоинвазивной процедуры — биопсии простаты для постановки точного диагноза посредством гистопатологического анализа ткани.

В настоящее время в моче пациентов с РПЖ обнаружено 449 микроРНК, имеющих либо пониженную (301 микроРНК), либо повышенную (148 микроРНК) представленность по сравнению с образцами, полученными от здоровых доноров [98]. При этом анализ их представленности у пациентов до и после простатэктомии показал достоверные различия в представленности для 89 из них, причём у 49 микроРНК представленность была повышена, а у 40 — понижена. Также в образцах мочи, полученных от пациентов после операции, уровень представленности 25 микроРНК был достоверно снижен по сравнению с нормой [98].

Изменение представленности ряда микроРНК в моче может служить индикатором ранней стадии РПЖ. Например, в качестве маркера ранней диагностики РПЖ рассматривается miR-320a, уровень представленности которой сильно снижается на ранних стадиях заболевания [99]. Кроме того, комбинированный анализ представленности двух микроРНК, miR-205 и miR-214, позволил диагностировать РПЖ с чувствительностью 89% и специфичностью 80% (уровень обеих микроРНК значительно снижен у пациентов с РПЖ) [100]. Уровень микроРНК в моче может также указывать на тип рака и служить прогностическим маркером. Так, при метастатическом типе РПЖ наблюдалась повышенная по сравнению с нормой представленность miR-107 и miR-574-3p [101]. В другом исследовании [102] была показана ассоциация повышенного уровня miR-21 и пониженного уровня miR-200c с метастатическим РПЖ. Кроме того, для прогнозирования агрессивности РПЖ была предложена панель из 7 микроРНК — miR-3195, miR-let-7b-5p, miR-144-3p, miR-451a, miR-148a-3p, miR-512-5p и miR-431-5p, которые функционально связаны с агрессивностью рака [103].

Предпринимались попытки исследовать, может ли представленность определённых микроРНК в моче быть использована для дифференциальной диагностики РПЖ и ДГПЖ. Однако пока что не удалось выявить микроРНК, определение уровня которых в моче позволило бы проводить такую дифференцировку как с достаточно высокой чувствительностью, так и специфичностью. Например, повышенный уровень miR-1825 позволял дифференцировать РПЖ и ДГПЖ с чувствительностью 60% и специфичностью 69%, а miR-484 — с чувствительностью 80%, но специфичностью только 19% [104]. Также для диагностических целей было предложено использовать отношение представленностей miR-1913 и miR-3659, величина которого значительно выше при РПЖ, чем при ДГПЖ (чувствительность 75,0%; специфичность 78,6%) [105].

Профилирование уровней 92-х микроРНК в моче показало, что при РПЖ представленность 14 микроРНК была значительно повышена, а 30 микроРНК — значительно понижена по сравнению с ДГПЖ [106]. На основе полученных данных были предложены диагностические и прогностические панели, базирующиеся на анализе соотношений представленности нескольких микроРНК. Например, панель, основанная на определении уровня 3-х микроРНК — miR-222-3p, miR-24-3p (представленность повышена при РПЖ) и miR-30c-5p (представленность понижена при РПЖ), позволила дифференцировать РПЖ и ДГПЖ. Панель, включающая анализ соотношения экспрессии miR-125b-5p, miR-let-7a-5p и miR-151-5p, была предложена в качестве прогностической, позволяющей разделить пациентов на группы высокого и низкого риска после радикальной простатэктомии, чтобы принять решение о дальнейшем лечении независимо от результатов клинко-патологического исследования [106]. Для более достоверного прогнозирования риска развития рецидива после простатэктомии была разработана диагностическая панель на основе определения уровней 5 микроРНК в моче (miR-151a-5p, miR-204-5p, miR-222-3p, miR-23b-3p, miR-331-3p) в сочетании с тестом на ПСА [107].

2.4. Тестикулярный рак

Герминогенные опухоли яичек (ГОЯ) являются наиболее частыми злокачественными новообразованиями среди молодых мужчин в возрасте от 20 до 40 лет [108]. Согласно классификации ВОЗ 2022 года, существует две подгруппы ГОЯ: чистые семиномы и несеминомы. Разновидностью несеминома являются тератомы, которые, несмотря на гистологическую доброкачественность, генетически нестабильны, непредсказуемы в биологическом поведении и устойчивы к химиотерапии. Тератомы обладают потенциалом для быстрого роста, что приводит к развитию соматической злокачественности негерминогенной опухоли [109]. Показатели выживаемости при ГОЯ варьируются в зависимости от нескольких факторов. К ним относятся стадия рака, возраст и общее состояние здоровья человека. Общая 5-летняя выживаемость при ГОЯ составляет 95%. В современной клинической практике часто используется хирургическое лечение с постхимиотерапевтической забрюшинной лимфаденэктомией (pcRPLND) [110]. В качестве диагностических маркеров рекомендуется использование тестов на альфа-фетопротеин (АФП), β-субъединицу хорионического гонадотропина человека (βХГЧ) и лактатдегидрогеназу (ЛДГ). Однако данные маркеры имеют ограниченную чувствительность (<60%) [111]. Таким образом, в настоящее время существует острая потребность в новых малоинвазивных диагностических биомаркерах ГОЯ, которые бы позволяли уточнять клиническую стадию заболевания и обоснованно выбирать индивидуальное тактику лечения пациента. Идентификация специфических микроРНК в биологических жидкостях пациентов с ГОЯ является одной из стратегий поиска таких биомаркеров.

В настоящее время основные исследования, направленные на обнаружение микроРНК, ассоциированных с развитием ГОЯ, проводятся на образцах опухолевых тканей и сыворотки крови. Наиболее перспективными диагностическими маркерами оказались четыре микроРНК, уровень представленности которых был значительно повышен в образцах сыворотки пациентов с ГОЯ (miR-371a-3p, miR-372-3p, miR-373-3p и miR-367-3p) [112]. Наилучшие результаты были получены для miR-371a-3p, уровень которой позволил диагностировать ГОЯ со специфичностью 96,1% и чувствительностью 91,8% [113]. Более того, уровень представленности miR-371a-3p коррелировал с клинической стадией, размером первичной опухоли и реакцией на лечение. Эта микроРНК также, по-видимому, является чувствительным маркером рецидива и ответа на химиотерапию, что предоставляет дополнительный критерий отбора пациентов для хирургической лимфаденэктомии [114, 115]. Для дифференциальной диагностики подтипов ГОЯ были предложены miR-375-3p и miR-375-5p, гиперэкспрессия которых была ассоциирована с развитием тератом, процессами некроза/фиброза, а также с жизнеспособностью опухоли [111, 116]. Следует, однако, отметить, что их надежность в качестве диагностических маркеров не была доказана. Что касается исследования микроРНК как биомаркера в образцах мочи пациентов с ГОЯ, то нам не удалось найти публикаций, сообщающих о результатах таких исследований или о их проведении в настоящее время.

2.5. Рак яичников

Рак яичников (РЯ) является пятой по частоте формой злокачественного заболевания у женщин в мире [117]. Наиболее распространённым типом РЯ является эпителиальный рак яичников (ЭРЯ), на долю которого приходится около 85% всех случаев. Основные гистологические подтипы ЭРЯ включают серозный, эндометриоидный, светлоклеточный и муцинозный ЭРЯ [118]. Серозный подтип ЭРЯ диагностируется в 25% случаев [119]. Трудности выявления РЯ на ранней стадии, а также резистентность к химиотерапии делают его самым летальным злокачественным гинекологическим заболеванием [120]. Более 70% РЯ диагностируются на поздних, неизлечимых стадиях болезни (стадии III и IV) [121]. В диагностике РЯ в настоящее время используется определение в крови уровней таких биомаркеров, как сывороточный раковый антиген 125 (СА-125) и человеческий эпидидимальный протеин 4 (HE4) [122]. В настоящее время предпочтительным методом первоначальной оценки подозрительных случаев является комбинация анализа на уровень СА-125 и трансвагинального ультразвукового исследования, которая, однако, не обладает достаточной надёжностью для дифференциальной диагностики доброкачественных и злокачественных опухолей [123, 124]. Таким образом, для выявления РЯ на ранней, излечимой стадии, требуются более надёжные инструменты скрининга, которые могли бы улучшить стратификацию пациенток и определение тактики лечения.

В настоящее время в качестве перспективных диагностических биомаркеров РЯ рассматриваются микроРНК, циркулирующие в биологических жидкостях пациенток, таких как кровь, слюна, асцит, содержимое маточных труб и моча. Последняя является предпочтительным источником микроРНК, так как образуется вблизи поражённого органа и её сбор является неинвазивным [125, 126]. Профилирование уровней микроРНК в моче показало, что при РЯ абберантные уровни представленности наблюдаются более чем для 60 микроРНК, причём у подавляющего большинства уровень представленности оказался пониженным по сравнению с нормой [127]. Сравнительный анализ представленности 18 микроРНК в моче пациенток с РЯ и здоровых женщин показал, что самые значительные изменения уровня представленности наблюдаются для четырёх микроРНК: у двух из них уровни повышались (miR-92a и miR-200b), а у двух других — понижались (miR-106b и miR-100) [128]. Авторы исследования предположили, что miR-92a, miR-200b, miR-106b и miR-100 могут рассматриваться в качестве перспективных кандидатов на роль диагностических маркеров РЯ [128]. Также в качестве потенциальных биомаркеров РЯ были предложены miR-15a и miR-let-7a, которые характеризовались существенными изменениями уровней представленности в моче по сравнению с нормой (уровень miR-15a повышался, а miR-let-7a — снижался) [127].

При серозном подтипе РЯ (СРЯ), в моче пациенток наблюдали изменение представленности 38 микроРНК, но только одна микроРНК — miR-30a-5p — имела повышенный уровень (более чем в два раза), а представленность остальных 37 микроРНК была снижена [129]. Уровень представленности miR-30a-5p был выше на I-II стадиях заболевания, чем на III-IV стадиях, а также в случаях хорошо или умеренно дифференцированных форм СРЯ, в отличие от плохо дифференцированной формы СРЯ. Кроме того, предоперационный уровень представленности miR-30a-5p в моче был значительно выше, чем послеоперационный уровень. Это свидетельствует о том, что именно опухоль является источником miR-30a-5p в моче. В связи с тем, что представленность miR-30a-5p повышалась на ранних стадиях заболевания, она была предложена в качестве биомаркера для скринингового теста на СРЯ [129].

2.6. Рак шейки матки

Рак шейки матки (РШМ) является четвёртым по распространённости раком среди женщин и четвёртой по значимости причиной смертности от онкологических гинекологических заболеваний [117]. Стандартным лечением локальной формы РШМ является лучевая терапия в сочетании с химиотерапией с использованием препаратов на основе платины [130, 131]. Однако более чем у 50% пациенток развивается резистентность к терапии [132]. Основной причиной РШМ является персистирующая инфекция

шейки матки онкогенным вирусом папилломы человека, приводящая к интраэпителиальным поражениям, гистологически определяемым как очаги цервикальной интраэпителиальной неоплазии [133]. В настоящее время в качестве биохимического маркера РШМ используется антиген плоскоклеточной карциномы (SCC-Ag), который ассоциирован с рецидивами и выживаемостью при плоскоклеточной карциноме шейки матки [134]. Однако данный биомаркер обладает низкой селективностью: повышенный уровень SCC-Ag наблюдается также в сыворотке пациентов с раком головы и шеи [135], оральном [136] и лёгочном раке [137].

В настоящее время поиск новых диагностических маркеров РШМ направлен на обнаружение дифференциально экспрессируемых циркулирующих микроРНК в образцах биологических жидкостей, включающих кровь (сыворотку/плазму) и мочу пациенток. Большинство исследований сосредоточено на идентификации диагностических биомаркеров в крови. В сыворотке пациенток с РШМ обнаружено изменение представленности 33 микроРНК по сравнению с нормой — 17 микроРНК имели повышенный уровень представленности, 16 — пониженный [138]. 3 микроРНК с повышенной представленностью (miR-9, miR-192 и miR-21-5p) имели самые высокие показатели специфичности (до 98%) при диагностике РШМ. На основании этого исследования были предложены диагностические панели, объединяющие несколько микроРНК, например miR-497, miR-16-2, miR-195 и miR-2861; miR-9, miR-192 и miR-205; miR-638, miR-203a-3p, miR-1914-5p и miR-521; miR-21-5p, miR-199a-5p, miR-155-5p, miR-34a-5p и miR-218-5p. Следует отметить, что микроРНК, объединённые в панель, могли иметь как пониженный, так и повышенный уровень представленности при РШМ [138].

При профилировании микроРНК в моче пациенток с РШМ, было обнаружено 6 перспективных микроРНК, уровни представленности которых коррелировали с таковыми в образцах тканевых биопсий, в соскобах с шейки матки и в сыворотке пациенток с предраковым состоянием и РШМ [139]. Представленность трёх микроРНК — miR-21-5p, miR-199a-5p и miR-155-5p (онко-микроРНК) при предраковых состояниях и РШМ была значительно выше, чем в контрольной группе здоровых женщин. Напротив, представленность miR-145, miR-34a и miR-218 (опухолевые супрессоры) при предраковых состояниях и при РШМ была понижена, причём самый низкий уровень их экспрессии наблюдался именно в моче пациенток (по сравнению с сывороткой и соскобами с шейки матки). Комбинированный анализ представленности miR-145-5p, miR-218-5p и miR-34a-5p показал 100% чувствительность и 92,8% специфичность и был предложен в качестве перспективного теста для дифференциальной диагностики пациенток с предраковым состоянием и РШМ. Предполагается, что диагностическая модель, основанная на панели, включающей 3 микроРНК с повышенной

представленностью и 3 микроРНК с пониженной представленностью, может предоставить более точную информацию для диагностики и прогноза при РШМ [139].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

К настоящему времени накоплен значительный объём экспериментальных результатов, убедительно указывающих на потенциал циркулирующих микроРНК как перспективных диагностических и прогностических маркеров РМПС человека. Особый интерес представляет то, что для ряда видов РМПС (рак мочевого пузыря, почки, предстательной железы, яичников и шейки матки) микроРНК как биомаркер может быть детектирована в моче, что создаёт основу для разработки диагностических подходов к неинвазивному массовому скринингу различных групп населения с целью выявления этих видов РМПС на ранних стадиях. Использование панелей микроРНК вместо единичных типов микроРНК в целом приводит к более высоким значениям чувствительности и специфичности разрабатываемых диагностических тестов. Однако дальнейшее внедрение таких тестов в практику требует проведения успешных клинических испытаний. С технической точки зрения, их внедрение не представляет сложности, поскольку метод ПЦР в реальном времени — наиболее распространённый подход к количественной детекции микроРНК — широко используется в рутинной практике клинико-диагностических лабораторий.

ФИНАНСИРОВАНИЕ

Работа выполнена в рамках Программы фундаментальных научных исследований в Российской Федерации на долгосрочный период (2021–2030 годы) (№ 122030100170-5).

СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ СТАНДАРТОВ

Настоящая статья не содержит каких-либо исследований с участием людей или использованием животных в качестве объектов.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Bellmunt J., Orsola A., Leow J.J., Wiegel T., de Santis M., Horwich A. (2014) Bladder cancer: ESMO Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann. Oncol.*, **25**(Suppl 3), iii40–iii48. DOI: 10.1093/annonc/mdu223
2. Parker C., Gillissen S., Heidenreich A., Horwich A. (2015) Cancer of the prostate: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann. Oncol.*, **26**, 69–77. DOI: 10.1093/annonc/mdv222

3. Marth C., Landoni F., Mahner S., McCormack M., Gonzalez-Martin A., Colombo N. (2017) Cervical cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann. Oncol.*, **28**(Suppl 4), 72–83. DOI: 10.1093/annonc/mdx220
4. Colombo N., Preti E., Landoni F., Carinelli S., Colombo A., Marini C. (2013) ESMO Guidelines Working Group Endometrial cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann. Oncol.*, **24**(Suppl 6), 33–38. DOI: 10.1093/annonc/mdt353
5. Ray-Coquard I., Morice P., Lorusso D., Prat J., Oaknin A., Pautier P., Colombo N. (2018) ESMO Guidelines Committee Non-epithelial Ovarian cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann. Oncol.*, **29**(Suppl 4), 1–18. DOI: 10.1093/annonc/mdy001
6. Escudier B., Porta C., Schmidinger M., Rioux-Leclercq N., Bex A., Khoo V., Grünwald V., Gillessen S., Horwich A. (2019) ESMO Guidelines Committee Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann. Oncol.*, **30**(5), 706–720. DOI: 10.1093/annonc/mdz056
7. Colombo N., Sessa C., du Bois A., Ledermann J., McCluggage W.G., McNeish I., Morice P., Pignata S., Ray-Coquard I., Vergote I., Baert T., Belaroussi I., Dashora A., Olbrecht S., Planchamp F., Querleu D. (2019) ESMO-ESGO consensus conference recommendations on ovarian cancer: Pathology and molecular biology, early and advanced stages, borderline tumours and recurrent disease. *Ann. Oncol.*, **30**(5), 672–705. DOI: 10.1093/annonc/mdz062
8. Tolou Ghamari Z., Mazdak H., Saboori M., Sichani M. (2019) Genitourinary tract cancers: Frequency and demographic characteristics. *Clin. Cancer Invest. J.*, **8**(6), 232–235. DOI: 10.4103/ccij.ccij_81_19
9. Schafer E.J., Jemal A., Wiese D., Sung H., Kratzer T.B., Islami F., Dahut W.L., Knudsen K.E. (2023) Disparities and trends in genitourinary cancer incidence and mortality in the USA. *Eur. Urol.*, **84**(1), 117–126. DOI: 10.1016/j.eururo.2022.11.023
10. Yuvaraja T.B., Waigankar S., Bakshi G., Prakash G. (2016) Genitourinary cancers: Summary of Indian data. *South Asian J. Cancer*, **5**(3), 122–124. DOI: 10.4103/2278-330X.187577
11. Ferlay J., Colombet M., Soerjomataram I., Mathers C., Parkin D.M., Piñeros M., Znaor A., Bray F. (2019) Estimating the global cancer incidence and mortality in 2018: GLOBOCAN sources and methods. *Int. J. Cancer.*, **144**(8), 1941–1953. DOI: 10.1002/ijc.31937
12. Bankhead C.R., Kehoe S.T., Austoker J. (2005) Symptoms associated with diagnosis of ovarian cancer: A systematic review. *BJOG*, **112**(7), 857–865. DOI: 10.1111/j.1471-0528.2005.00572.x
13. Hsieh J.J., Purdue M.P., Signoretti S., Swanton C., Albiges L., Schmidinger M., Heng D.Y., Larkin J., Ficarra V. (2017) Renal cell carcinoma. *Nat. Rev. Dis. Primers*, **3**, 17009. DOI: 10.1038/nrdp.2017.9
14. Власова М.А., Мошковский С.А., Сафарова М.Р., Макаров О.В., Арчаков А.И. (2005) Молекулярная диагностика рака яичника с использованием протеомных технологий. *Биомедицинская химия*, **51**(4), 367–383. [Vlasova M.A., Moshkovskiy S.A., Safarova M.P., Makarov O.V., Archakov A.I. (2005) Molecular diagnostics of ovarian cancer using proteome techniques. *Biomeditsinskaya Khimiya*, **51**(4), 367–383.]
15. Holcakova J., Bartosik M., Anton M., Minar L., Hausnerova J., Bednarikova M., Weinberger V., Hrstka R. (2021) New trends in the detection of gynecological precancerous lesions and early-stage cancers. *Cancers (Basel)*, **13**(24), 6339. DOI: 10.3390/cancers13246339
16. O'Donoghue P.M., McSweeney S.E., Jhaveri K. (2010) Genitourinary imaging: Current and emerging applications. *J. Postgrad. Med.*, **56**(2), 131–139. DOI: 10.4103/0022-3859.65291
17. Merae Alshahrani M. (2022) A glance at the emerging diagnostic biomarkers in the most prevalent genitourinary cancers. *Saudi. J. Biol. Sci.*, **29**(4), 2072–2084. DOI: 10.1016/j.sjbs.2022.01.017
18. Hemenway G., Anker J.F., Riviere P., Rose B.S., Galsky M.D., Ghatalia P. (2024) Advancements in urothelial cancer care: Optimizing treatment for your patient. *Am. Soc. Clin. Oncol. Educ. Book*, **44**(3), e432054. DOI: 10.1200/EDBK_432054
19. Montironi R., Santoni M., Cimadamore A., Lopez-Beltran A., Cheng L. (2019) Editorial: Emerging biomarkers in genitourinary tumors. *Front. Oncol.*, **9**, 326. DOI: 10.3389/fonc.2019.00326
20. Aveta A., Cilio S., Contieri R., Spina G., Napolitano L., Manfredi C., Franco A., Crocero F., Cerrato C., Ferro M., del Giudice F., Verze P., Lasorsa F., Salonia A., Nair R., Walz J., Lucarelli G., Pandolfo S.D. (2023) Urinary microRNAs as biomarkers of urological cancers: A systematic review. *Int. J. Mol. Sci.*, **24**(13), 10846. DOI: 10.3390/ijms241310846
21. Saw P.E., Xu X., Chen J., Song E.W. (2021) Non-coding RNAs: The new central dogma of cancer biology. *Sci. China Life Sci.*, **64**(1), 22–50. DOI: 10.1007/s11427-020-1700-9
22. Panni S., Lovering R.C., Porras P., Orchard S. (2020) Non-coding RNA regulatory networks. *Biochim. Biophys. Acta Gene Regul. Mech.*, **1863**(6), 194417. DOI: 10.1016/j.bbagr.2019.194417
23. Saliminejad K., Khorram Khorshid H.R., Soleymani Fard S., Ghaffari S.H. (2019) An overview of microRNAs: Biology, functions, therapeutics, and analysis methods. *J. Cell. Physiol.*, **234**(5), 5451–5465. DOI: 10.1002/jcp.27486
24. Nie J.H., Li T.X., Zhang X.Q., Liu J. (2019) Roles of non-coding RNAs in normal human brain development, brain tumor, and neuropsychiatric disorders. *Noncoding RNA*, **5**(2), 36. DOI: 10.3390/nrna5020036
25. Friedman R.C., Farh K.K., Burge C.B., Bartel D.P. (2009) Most mammalian mRNAs are conserved targets of microRNAs. *Genome Res.*, **19**(1), 92–105. DOI: 10.1101/gr.082701.108
26. Budakoti M., Panwar A.S., Molpa D., Singh R.K., Büsselberg D., Mishra A.P., Coutinho H.D.M., Nigam M. (2021) Micro-RNA: The darkhorse of cancer. *Cell. Signal.*, **83**, 109995. DOI: 10.1016/j.cellsig.2021.109995
27. Hammond S.M. (2015) An overview of microRNAs. *Adv. Drug Deliv. Rev.*, **87**, 3–14. DOI: 10.1016/j.addr.2015.05.001
28. Yu X., Li Z., Shen J., Wu W.K., Liang J., Weng X., Qiu G. (2013) MicroRNA-10b promotes nucleus pulposus cell proliferation through RhoC-Akt pathway by targeting HOXD10 in intervertebral disc degeneration. *PLoS ONE*, **8**(12), 83080. DOI: 10.1371/journal.pone.0083080
29. Ha M., Kim V.N. (2014) Regulation of microRNA biogenesis. *Nat. Rev. Mol. Cell. Biol.*, **15**(8), 509–524. DOI: 10.1038/nrm3838

30. *Rupaimoole R., Slack F.J.* (2017) MicroRNA therapeutics: Towards a new era for the management of cancer and other diseases. *Nat. Rev. Drug Discov.*, **16**(3), 203–222. DOI: 10.1038/nrd.2016.246
31. *Pritchard C.C., Cheng H.H., Tewari M.* (2012) MicroRNA profiling: Approaches and considerations. *Nat. Rev. Genet.*, **13**(5), 358–369. DOI:10.1038/nrg3198
32. *Smagulova A., Uakhit R., Kiyan V.* (2022) First record of *Alternaria alternata* causing necrosis of Thuja (*Thuja occidentalis*) in Kazakhstan. *Plant Dis.*, **2022**, DOI: 10.1094/PDIS-11-21-2523-PDN
33. *Ergin K., Çetinkaya R.* (2022) Regulation of microRNAs. *Methods Mol. Biol.*, **2257**, 32. DOI: 10.1007/978-1-0716-1170-8_1
34. *Vilimova M., Pfeffer S.* (2023) Post-transcriptional regulation of polycistronic microRNAs. *Wiley Interdiscip. Rev. RNA*, **14**(2), e1749. DOI: 10.1002/wrna.1749
35. *Запорожченко И.А., Рыкова Е.Ю., Лактионов П.П.* (2020) Основы биологии микроРНК: строение, биогенез и регуляторные функции (Обзорная статья). *Биоорганическая химия*, **46**(1), 3–17. DOI: 10.31857/S0132342320010182 [Zaporozhchenko I.A., Rykova E.Y., Laktionov P.P. (2020) The fundamentals of miRNA biology: Structure, biogenesis, and regulatory functions. *Russ. J. Bioorg. Chem.*, **46**, 1–13. DOI: 10.1134/S106816202001015X
36. *Martinez I., Hayes K.E., Barr J.A., Harold A.D., Xie M., Bukhari S.I.A., Vasudevan S., Steitz J.A., di Maio D.* (2017) An Exportin-1-dependent microRNA biogenesis pathway during human cell quiescence. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **114**(25), E4961–E4970. DOI: 10.1073/pnas.1618732114
37. *Tétreault N., de Guire V.* (2013) miRNAs: Their discovery, biogenesis and mechanism of action. *Clin. Biochem.*, **46**(10–11), 842–845. DOI: 10.1016/j.clinbiochem.2013.02.009
38. *Ameres S.L., Zamore P.D.* (2013) Diversifying microRNA sequence and function. *Nat. Rev. Mol. Cell. Biol.*, **14**(8), 475–488. DOI: 10.1038/nrm3611
39. *Rani V., Sengar R.S.* (2022) Biogenesis and mechanisms of microRNA-mediated gene regulation. *Biotechnol. Bioeng.*, **119**(3), 685–692. DOI: 10.1002/bit.28029
40. *O'Brien J., Hayder J., Zayed Y., Peng C.* (2018) Overview of microRNA biogenesis, mechanisms of actions, and circulation. *Front. Endocrinol. (Lausanne)*, **9**, 402. DOI: 10.3389/fendo.2018.00402
41. *Wu Q., Li L., Jia Y., Xu T., Zhou X.* (2023) Advances in studies of circulating microRNAs: Origination, transportation, and distal target regulation. *J. Cell. Commun. Signal.*, **17**(3), 445–455. DOI: 10.1007/s12079-022-00705-y
42. *Lohajová Behulová R., Bugalová A., Bugala J., Struhárňanská E., Šafranek M., Juráš I.* (2023) Circulating exosomal miRNAs as a promising diagnostic biomarker in cancer. *Physiol. Res.*, **72**(S3), S193–S207. DOI: 10.33549/physiolres.935153
43. *Bayraktar R., van Roosbroeck K., Calin G.A.* (2017) Cell-to-cell communication: microRNAs as hormones. *Mol. Oncol.*, **11**(12), 1673–1686. DOI: 10.1002/1878-0261.12144
44. *Cortez M.A., Bueso-Ramos C., Ferdin J., Lopez-Berestein G., Sood A.K., Calin G.A.* (2011) MicroRNAs in body fluids — the mix of hormones and biomarkers. *Nat. Rev. Clin. Oncol.*, **8**(8), 467–477. DOI: 10.1038/nrclinonc.2011.76
45. *Lee R.C., Feinbaum R.L., Ambros V.* (1993) The *C. elegans* heterochronic gene *lin-4* encodes small RNAs with antisense complementarity to *lin-14*. *Cell*, **75**(5), 843–854. DOI: 10.1016/0092-8674(93)90529-y
46. *Yaylak B., Akgül B.* (2022) Experimental microRNA detection methods. *Methods Mol. Biol.*, **2257**, 33–55. DOI: 10.1007/978-1-0716-1170-8_2
47. *Бодулев О.Л., Сахаров И.Ю.* (2022) Современные методы определения микроРНК. *Биохимия*, **87**(4), 474–496. [Bodulev O.L., Sakharov I.Yu. (2022) Modern methods for determining microRNA. *Biokhimiya*, **87**(4), 474–496.] DOI: 10.31857/S0320972522040029
48. *Zhang J., Li Z., Wang H., Wang Y., Jia H., Yan J.* (2011) Ultrasensitive quantification of mature microRNAs by real-time PCR based on ligation of a ribonucleotide-modified DNA probe. *Chem. Commun.*, **47**(33), 9465–9467. DOI: 10.1039/c1cc13466c
49. *Chen C., Ridzon D.A., Broomer A.J., Zhou Z., Lee D.H., Nguyen J.T., Barbisin M., Xu N.L., Mahuvakar V.R., Andersen M.R., Lao K.Q., Livak K.J., Guegler K.J.* (2005) Real-time quantification of microRNAs by stem-loop RT-PCR. *Nucleic Acids Res.*, **33**(20), e179. DOI: 10.1093/nar/gni178
50. *Androvic P., Valihrach L., Elling J., Sjoback R., Kubista M.* (2017) Two-tailed RT-qPCR: A novel method for highly accurate miRNA quantification. *Nucleic Acids Res.*, **45**(15), e144. DOI: 10.1093/nar/gkx588
51. *Киселева Я.Ю., Птицын К.Г., Радько С.П., Згода В.Г., Арчаков А.И.* (2016) Цифровая капельная ПЦР — перспективный технологический подход к количественному профилированию микроРНК. *Биомедицинская химия*, **62**(4), 403–410. [Kiseleva Y.Y., Ptitsyn K.G., Radko S.P., Zgoda V.G., Archakov A.I. (2016) Digital droplet PCR — a prospective technological approach to quantitative profiling of microRNA. *Biomeditsinskaya Khimiya*, **62**(4), 403–410.] DOI: 10.18097/PBMC20166204403
52. *Cirillo P.D.R., Margiotti K., Mesoraca A., Giorlandino C.* (2020) Quantification of circulating microRNAs by droplet digital PCR for cancer detection. *BMC Res. Notes.*, **13**(1), 351. DOI: 10.1186/s13104-020-05190-3
53. *Lu T.X., Rothenberg M.E.* (2018) MicroRNA. *J. Allergy. Clin. Immunol.*, **141**(4), 1202–1207. DOI: 10.1016/j.jaci.2017.08.034
54. *Ambros V., Bartel B., Bartel D.P., Burge C.B., Carrington J.C., Chen X., Dreyfuss G., Eddy S.R., Griffiths-Jones S., Marshall M., Matzke M., Ruvkun G., Tuschl T.* (2003) A uniform system for microRNA annotation. *RNA*, **9**(3), 277–279. DOI: 10.1261/rna.2183803
55. *Bray F., Ferlay J., Soerjomataram I., Siegel R.L., Torre L.A., Jemal A.* (2018) Global cancer statistics GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J. Clin.*, **68**(6), 394–424. DOI: 10.3322/caac.21492
56. *Witjes J.A., Compérat E., Cowan N.C., de Santis M., Gakis G., Lebre T., Ribal M.J., van der Heijden A.G., Sherif A.* (2014) European Association of Urology. EAU guidelines on muscle-invasive and metastatic bladder cancer: Summary of the 2013 guidelines. *Eur. Urol.*, **65**(4), 778–792. DOI: 10.1016/j.eururo.2013.11.046
57. *Cumberbatch M.G.K., Noon A.P.* (2019) Epidemiology, aetiology and screening of bladder cancer. *Transl. Androl. Urol.*, **8**(1), 5–11. DOI: 10.21037/tau.2018.09.11
58. *de George K.C., Holt H.R., Hodges S.C.* (2017) Bladder cancer: Diagnosis and treatment. *Am. Fam. Physician*, **96**(8), 507–514. PMID: 29094888
59. *Kamat A.M., Hahn N.M., Efstathiou J.A., Lerner S.P., Malmström P.U., Choi W., Guo C.C., Lotan Y., Kassouf W.* (2016) Bladder cancer. *Lancet*, **388**(10061), 2796–2810. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)30512-8

60. Li Y., Li G., Guo X., Yao H., Wang G., Li C. (2020) Non-coding RNA in bladder cancer. *Cancer Lett.*, **485**, 38–44. DOI: 10.1016/j.canlet.2020.04.023
61. Li X., Chen J., Hu X., Huang Y., Li Z., Zhou L., Tian Z., Ma H., Zhiyun Wu Z., Chen M., Han Z., Peng Z., Zhao X., Liang C., Wang Y., Sun L., Chen J., Zhao J., Jiang B., Yang H., Gui Y., Cai Z., Zhang X. (2011) Comparative mRNA and microRNA expression profiling of three genitourinary cancers reveals common hallmarks and cancer-specific molecular events. *PLoS ONE*, **6**(7), e22570. DOI: 10.1371/journal.pone.0022570
62. Guo A.-Y., Sun J., Jia P., Zhao Z. (2010) A novel microRNA and transcription factor mediated regulatory network in schizophrenia. *BMC Syst. Biol.*, **4**(1), 10. DOI: 10.1186/1752-0509-4-10
63. Dong F., Xu T., Shen Y., Zhong S., Chen S., Ding Q., Shen Z. (2017) Dysregulation of miRNAs in bladder cancer: Altered expression with aberrant biogenesis procedure. *Oncotarget*, **8**(16), 27547. DOI: 10.18632/oncotarget.15173
64. Chen Y.-H., Wang S.-Q., Wu X.-L., Shen M., Chen Z.-G., Chen X.-G., Liu Y.-X., Zhu X.-L., Guo F., Duan X.-Z., Han X.-C., Tao Z.-H. (2013) Characterization of microRNAs expression profiling in one group of Chinese urothelial cell carcinoma identified by Solexa sequencing. *Urol. Oncol.*, **31**(2), 219–227. DOI: 10.1016/j.urolonc.2010.11.007
65. Parizi P.K., Yarahmadi F., Tabar H.M., Hosseini Z., Sarli A., Kia N., Tafazoli A., Esmaeili S.A. (2020) MicroRNAs and target molecules in bladder cancer. *Med. Oncol.*, **37**(12), 118. DOI: 10.1007/s12032-020-01435-0
66. Lin J.T., Tsai K.W. (2021) Circulating miRNAs act as diagnostic biomarkers for bladder cancer in urine. *Int. J. Mol. Sci.*, **22**(8), 4278. DOI: 10.3390/ijms22084278
67. Pospisilova S., Pazourkova E., Horinek A., Brisuda A., Svobodova I., Soukup V., Hrbacek J., Capoun O., Hanus T., Mares J., Korabecna M., Babjuk M. (2016) MicroRNAs in urine supernatant as potential non-invasive markers for bladder cancer detection. *Neoplasma*, **63**(5), 799–808. DOI: 10.4149/neo_2016_518
68. Zhang D.-Z., Lau K.-M., Chan E.S.Y., Wang G., Szeto C.-C., Wong K., Choy R.K.W., Ng C.-F. (2014) Cell-free urinary microRNA-99a and microRNA-125b are diagnostic markers for the non-invasive screening of bladder cancer. *PLoS ONE*, **9**(7), e100793. DOI: 10.1371/journal.pone.0100793
69. Zaidi N., Siddiqui Z., Sankhwar S.N., Srivastava A.N. (2023) Urinary microRNA-10a levels in diagnosis and prognosis of urinary bladder cancer. *J. Cancer Res. Ther.*, **19**(5), 1324–1329. DOI: 10.4103/jcrt.jcrt_1014_21
70. Juracek J., Peltanova B., Dolezel J., Fedorko M., Pacik D., Radova L., Vesela P., Svoboda M., Slaby O., Stanik M. (2018) Genome-wide identification of urinary cell-free microRNAs for noninvasive detection of bladder cancer. *J. Cell. Mol. Med.*, **22**(3), 2033–2038. DOI: 10.1111/jcmm.13487
71. Pardini B., Cordero F., Naccarati A., Viberti C., Birolo G., Oderda M., di Gaetano C., Arigoni M., Martina F., Calogero R.A., Sacerdote C., Gontero P., Vineis P., Matullo G. (2018) MicroRNA profiles in urine by next-generation sequencing can stratify bladder cancer subtypes. *Oncotarget*, **9**(29), 20658–20669. DOI: 10.18632/oncotarget.25057
72. Tölle A., Jung M., Rabenhorst S., Kilic E., Jung K., Weikert S. (2013) Identification of microRNAs in blood and urine as tumour markers for the detection of urinary bladder cancer. *Oncol. Rep.*, **30**(4), 1949–1956. DOI: 10.3892/or.2013.2621
73. Lopez-Beltran A., Cheng L., Gevaert T., Blanca A., Cimadamore A., Santoni M., Massari F., Scarpelli M., Raspollini M.R., Montironi R. (2020) Current and emerging bladder cancer biomarkers with an emphasis on urine biomarkers. *Expert Rev. Mol. Diagn.*, **20**(2), 231–243. DOI: 10.1080/14737159.2020.1699791
74. Chen L., Cui Z., Liu Y., Bai Y., Lan F. (2015) MicroRNAs as biomarkers for the diagnostics of bladder cancer: A meta-analysis. *Clin. Lab.*, **61**(8), 1101–1108. DOI: 10.7754/clin.lab.2015.150204
75. El-Shal A.S., Shalaby S.M., Abouhashem S.E., Elbary E.H.A., Azazy S., Rashad N.M., Sarhan W. (2021) Urinary exosomal microRNA-96-5p and microRNA-183-5p expression as potential biomarkers of bladder cancer. *Mol. Biol. Rep.*, **48**(5), 4361–4371. DOI: 10.1007/s11033-021-06451-5
76. Hanke M., Hoefig K., Merz H., Feller A.C., Kausch I., Jocham D., Warnecke J.M., Sczakiel G. (2010) A robust methodology to study urine microRNA as tumor marker: microRNA-126 and microRNA-182 are related to urinary bladder cancer. *Urol. Oncol.*, **28**(6), 655–661. DOI: 10.1016/j.urolonc.2009.01.027
77. Kutwin P., Borkowska E.M., Bogucka P., Jablonowski Z. (2021) Expression profile of microRNAs (106b-3p, 130b-3, 145-3p, 199a-5p) in urine and serum samples from patients with the diagnosis of bladder cancer. *Polski Merkuriusz Lekarski*, **49**(290), 103–107.
78. Malekmohammad K., Gholampour F. (2023) Kidney cancer and microRNAs as novel biomarkers and tumor suppressors. *Curr. Drug Discov. Technol.*, **20**(3), e100123212531. DOI: 10.2174/1570163820666230110153608.
79. Ghafouri-Fard S., Shirvani-Farsani Z., Branicki W., Taheri M. (2020) MicroRNA signature in renal cell carcinoma. *Front. Oncol.*, **10**, 596359. DOI: 10.3389/fonc.2020.596359
80. Mytsyk Y., Dosenko V., Skrzypczyk M.A., Borys Y., Diychuk Y., Kucher A., Kowalsky V., Pasichnyk S., Mytsyk O., Manyuk L. (2018) Potential clinical applications of microRNAs as biomarkers for renal cell carcinoma. *Cent. European J. Urol.*, **71**(3), 295–303. DOI: 10.5173/cej.2018.1618
81. Li M., Wang Y., Song Y., Bu R., Yin B., Fei X., Guo Q., Wu B. (2015) MicroRNAs in renal cell carcinoma: A systematic review of clinical implications. *Oncol. Rep.*, **33**(4), 1571–1578. DOI: 10.3892/or.2015.3799
82. Yang L., Zou X., Zou J., Zhang G. (2021) Review of recent research on the role of microRNAs in renal cancer. *Med. Sci. Monit.*, **27**, e930639. DOI: 10.12659/MSM.930639
83. Cohen H.T., McGovern F.J. (2005) Renal-cell carcinoma. *N. Engl. J. Med.*, **353**(23), 2477–2490. DOI: 10.1056/NEJMra043172
84. Petejova N., Martinek A. (2016) Renal cell carcinoma: Review of etiology, pathophysiology and risk factors. *Biomed. Pap. Med. Fac. Univ. Palacky Olomouc Czech. Repub.*, **160**(2), 183–194. DOI: 10.5507/bp.2015.050
85. Brufau B.P., Cerqueda C.S., Villalba L.B., Izquierdo R.S., González B.M., Molina C.N. (2013) Metastatic renal cell carcinoma: Radiologic findings and assessment of response to targeted antiangiogenic therapy by using multidetector CT. *RadioGraphics*, **33**(6), 1691–1716. DOI: 10.1148/rg.336125110
86. Cinque A., Vago R., Trevisani F. (2021) Circulating RNA in kidney cancer: What we know and what we still suppose. *Genes (Basel)*, **12**(6), 835. DOI: 10.3390/genes12060835
87. Cochetti G., Cari L., Nocentini G., Maulà V., Suvieri C., Cagnani R., Rossi de Vermandois J.A., Mearini E. (2020) Detection of urinary miRNAs for diagnosis of clear cell renal cell carcinoma. *Sci. Rep.*, **10**(1), 21290. DOI: 10.1038/s41598-020-77774-9

88. Li G., Zhao A., Péoch M., Cottier M., Mottet N. (2017) Detection of urinary cell-free miR-210 as a potential tool of liquid biopsy for clear cell renal cell carcinoma. *Urol. Oncol.*, **35**(5), 294–299. DOI: 10.1016/j.urolonc.2016.12.007
89. Outeiro-Pinho G., Barros-Silva D., Aznar E., Sousa A.I., Vieira-Coimbra M., Oliveira J., Gonçalves C.S., Costa B.M., Junker K., Henrique R., Jerónimo C. (2020) MicroRNA-30a-5pme: A novel diagnostic and prognostic biomarker for clear cell renal cell carcinoma in tissue and urine samples. *J. Exp. Clin. Cancer Res.*, **39**(1), 98. DOI: 10.1186/s13046-020-01600-3
90. von Brandenstein M., Schlosser M., Herden J., Heidenreich A., Störkel S., Fries J.W.U. (2018) MicroRNAs as urinary biomarker for oncocytoma. *Dis. Markers*, **2018**, 6979073. DOI: 10.1155/2018/6979073
91. di Meo A., Brown M.D., Finelli A., Jewett M.A.S., Diamandis E.P., Yousef G.M. (2020) Prognostic urinary miRNAs for the assessment of small renal masses. *Clin. Biochem.*, **75**, 15–22. DOI: 10.1016/j.clinbiochem.2019.10.002
92. Borges dos Reis R., Shu X., Ye Y., Borregales L., Karam J.A., Adibi M., Wu X., Reis L.O., Wood C.G. (2024) Urinary miRNAs predict metastasis in patients with clinically localized clear cell renal cell carcinoma treated with nephrectomy. *Clin. Genitourin. Cancer*, **22**(1), e156–e162.e4. DOI: 10.1016/j.clgc.2023.10.003
93. Petrozza V., Costantini M., Tito C., Giammusso L.M., Sorrentino V., Cacciotti J., Porta N., Iaiza A., Pastore A.L., di Carlo A., Simone G., Carbone A., Gallucci M., Fazi F. (2020) Emerging role of secreted miR-210-3p as potential biomarker for clear cell renal cell carcinoma metastasis. *Cancer Biomark.*, **27**(2), 181–188. DOI: 10.3233/CBM-190242
94. Fedorko M., Juracek J., Stanik M., Svoboda M., Poprach A., Buchler T., Pacik D., Dolezel J., Slaby O. (2017) Detection of let-7 miRNAs in urine supernatant as potential diagnostic approach in non-metastatic clear-cell renal cell carcinoma. *Biochem. Med. (Zagreb)*, **27**(2), 411–417. DOI: 10.11613/BM.2017.043
95. Siegel R.L., Miller K.D., Fuchs H.E., Jemal A. (2022) Cancer statistics, 2022. *CA Cancer J. Clin.*, **72**(1), 7–33. DOI: 10.3322/caac.21708
96. Carter H.B., Albertsen P.C., Barry M.J., Etzioni R., Freedland S.J., Greene K.L., Holmberg L., Kantoff P., Konety B.R., Murad M.H., Penson D.F., Zietman A.L. (2013) Early detection of prostate cancer: AUA Guideline. *J. Urol.*, **190**(2), 419–426. DOI: 10.1016/j.juro.2013.04.119
97. Dejous C., Krishnan U.M. (2020) Sensors for diagnosis of prostate cancer: Looking beyond the prostate specific antigen. *Biosens. Bioelectron.*, **173**, 112790. DOI: 10.1016/j.bios.2020.112790
98. Koh Y., Bustos M.A., Moon J., Gross R., Ramos R.I., Ryu S., Choe J., Lin S.Y., Allen W.M., Krasne D.L., Wilson T.G., Hoon D.S.B. (2022) Urine cell-free microRNAs in localized prostate cancer patients. *Cancers (Basel)*, **14**(10), 2388. DOI: 10.3390/cancers14102388
99. Hasanoglu S., Göncü B., Yücesan E., Atasoy S., Kayalı Y., Özten Kandaş N. (2021) Investigating differential miRNA expression profiling using serum and urine specimens for detecting potential biomarkers for early prostate cancer diagnosis. *Turk. J. Med. Sci.*, **51**(4), 1764–1774. DOI: 10.3906/sag-2010-183
100. Srivastava A., Goldberger H., Dimtchev A., Ramalinga M., Chijioke J., Marian C., Oermann E.K., Uhm S., Kim J.S., Chen L.N., Li X., Berry D.L., Kallakury B.V., Chauhan S.C., Collins S.P., Suy S., Kumar D. (2013) MicroRNA profiling in prostate cancer — the diagnostic potential of urinary miR-205 and miR-214. *PLoS ONE*, **8**(10), e76994. DOI: 10.1371/journal.pone.0076994
101. Bryant R.J., Pawlowski T., Catto J.W., Marsden G., Vessella R.L., Rhees B., Kuslich C., Visakorpi T., Hamdy F.C. (2012) Changes in circulating microRNA levels associated with prostate cancer. *Br. J. Cancer*, **106**(4), 768–774. DOI: 10.1038/bjc.2011.595
102. Danarto R., Astuti I., Umbas R., Haryana S.M. (2019) Urine miR-21-5p and miR-200c-3p as potential non-invasive biomarkers in patients with prostate cancer. *Turk. J. Urol.*, **46**(1), 26–30. DOI: 10.5152/tud.2019.19163
103. Jeon J., Olkhov-Mitsel E., Xie H., Yao C.Q., Zhao F., Jahangiri S., Cuizon C., Scarcello S., Jeyapala R., Watson J.D., Fraser M., Ray J., Commisso K., Loblaw A., Fleshner N.E., Bristow R.G., Downes M., Vesprini D., Liu S., Bapat B., Boutros P.C. (2020) Temporal stability and prognostic biomarker potential of the prostate cancer urine miRNA transcriptome. *J. Natl. Cancer Inst.*, **112**(3), 247–255. DOI: 10.1093/jnci/djz112
104. Haj-Ahmad T.A., Abdalla M.A., Haj-Ahmad Y. (2014) Potential urinary miRNA biomarker candidates for the accurate detection of prostate cancer among benign prostatic hyperplasia patients. *J. Cancer*, **5**(3), 182–191. DOI: 10.7150/jca.6799
105. Byun Y.J., Piao X.M., Jeong P., Kang H.W., Seo S.P., Moon S.K., Lee J.Y., Choi Y.H., Lee H.Y., Kim W.T., Lee S.C., Cha E.J., Yun S.J., Kim W.J. (2021) Urinary microRNA-1913 to microRNA-3659 expression ratio as a non-invasive diagnostic biomarker for prostate cancer. *Investig. Clin. Urol.*, **62**(3), 340–348. DOI: 10.4111/icu.20200488
106. Fredsøe J., Rasmussen A.K.I., Thomsen A.R., Mouritzen P., Høyer S., Borre M., Ørntoft T.F., Sørensen K.D. (2018) Diagnostic and prognostic microRNA biomarkers for prostate cancer in cell-free urine. *Eur. Urol. Focus*, **4**(6), 825–833. DOI: 10.1016/j.euf.2017.02.018
107. Fredsøe J., Rasmussen A.K.I., Mouritzen P., Borre M., Ørntoft T., Sørensen K.D. (2019) A five-microRNA model (pCaP) for predicting prostate cancer aggressiveness using cell-free urine. *Int. J. Cancer*, **145**(9), 2558–2567. DOI: 10.1002/ijc.32296
108. Siegel R.L., Miller K.D., Jemal A. (2018) Cancer statistics, 2018. *CA Cancer J. Clin.*, **68**(1), 7–30. DOI: 10.3322/caac.21442
109. Yodkhunnatham N., Pandit K., Puri D., Yuen K.L., Bagrodia A. (2024) MicroRNAs in testicular germ cell tumors: The teratoma challenge. *Int. J. Mol. Sci.*, **25**(4), 2156. DOI: 10.3390/ijms25042156
110. King J., Kawakami J., Heng D., Gan C.L. (2020) Post-chemotherapy retroperitoneal lymph node dissection for non-seminomatous germ cell tumors: A single-surgeon, Canadian experience. *Can. Urol. Assoc. J.*, **14**(9), e407–e411. DOI: 10.5489/cuaj.6219
111. Zeuschner P., Linxweiler J., Junker K. (2020) Non-coding RNAs as biomarkers in liquid biopsies with a special emphasis on extracellular vesicles in urological malignancies. *Expert. Rev. Mol. Diagn.*, **20**(2), 151–167. DOI: 10.1080/14737159.2019.1665998
112. Syring I., Bartels J., Holdenrieder S., Kristiansen G., Muller S.C., Ellinger J. (2015) Circulating serum miRNA (miR-367-3p, miR-371a-3p, miR-372-3p and miR-373-3p) as biomarkers in patients with testicular germ cell cancer. *J. Urology*, **193**(1), 331–337. DOI: 10.1016/j.juro.2014.07.010

113. Dieckmann K.P., Radtke A., Spiekermann M., Balks T., Matthies C., Becker P., Ruf C., Oing C., Oechsle K., Bokemeyer C., Hammel J., Melchior S., Wosniok W., Belge G. (2017) Serum levels of microRNA miR-371a-3p: A sensitive and specific new biomarker for germ cell tumours. *Eur. Urol.*, **71**(2), 213–220. DOI: 10.1016/j.eururo.2016.07.029
114. Leao R., van Agthoven T., Figueiredo A., Jewett M.A.S., Fadaak K., Sweet J., Fadaak K., Sweet J., Ahmad A.E., Anson-Cartwright L., Chung P., Hansen A., Warde P., Castelo-Branco P., O'Malley M., Bedard P.L., Looijenga L.H.J., Hamilton R.J. (2018) Serum miRNA predicts viable disease after chemotherapy in patients with testicular nonseminoma germ cell tumor. *J. Urol.*, **200**(1), 126–135. DOI: 10.1016/j.juro.2018.02.068
115. Terbuch A., Adiprasito J.B., Stiegelbauer V., Seles M., Klec C., Pichler G.P., Resel M., Posch F., Lembeck A.L., Stöger H., Szkandera J., Pummer K., Bauernhofer T., Hutterer G.C., Gerger A., Stotz M., Pichler M. (2018) MiR-371a-3p serum levels are increased in recurrence of testicular germ cell tumor patients. *Int. J. Mol. Sci.*, **19**(10), 3130. DOI: 10.3390/ijms19103130
116. Shen H., Shih J., Hollern D.P., Wang L., Bowlby R., Tickoo S.K., Thorsson V., Mungall A.J., Newton Y., Hegde A.M., Armenia J., Sánchez-Vega F., Pluta J., Pyle L.C., Mehra R., Reuter V.E., Godoy G., Jones J., Shelley C.S., Feldman D.R., Vidal D.O., Lessel D., Kulis T., Cárcano F.M., Leraas K.M., Lichtenberg T.M., Brooks D., Cherniack A.D., Cho J., Heiman D.I., Kasaian K., Liu M., Noble M.S., Xi L., Zhang H., Zhou W., Zenklusen J.C., Hutter C.M., Felau I., Zhang J., Schultz N., Getz G., Meyerson M., Stuart J.M., Akbani R., Wheeler D.A., Laird P.W., Nathanson K.L., Cortessis V.K., Hoadley K.A. (2018) Integrated molecular characterization of testicular germ cell tumors. *Cell. Rep.*, **23**(11), 3392–3406. DOI: 10.1016/j.celrep.2018.05.039
117. Sung H., Ferlay J., Siegel R.L., Laversanne M., Soerjomataram I., Jemal A., Bray F. (2021) Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J. Clin.*, **71**(3), 209–249. DOI: 10.3322/caac.21660
118. Jayson G.C., Kohn E.C., Kitchener H.C., Ledermann J.A. (2014) Ovarian cancer. *Lancet*, **384**(9951), 1376–1388. DOI: 10.1016/S0140-6736(13)62146-7
119. Prat J. (2015) Pathology of cancers of the female genital tract. *Int. J. Gynaecol. Obstet.*, **131**(Suppl 2), 132–145. DOI: 10.1016/j.ijgo.2015.06.010
120. Ferlay J., Soerjomataram I., Dikshit R., Eser S., Mathers C., Rebelo M., Parkin D.M., Forman D., Bray F. (2015) Cancer incidence and mortality worldwide: Sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int. J. Cancer*, **136**(5), 359–386. DOI: 10.1002/ijc.29210
121. Siegel R.L., Miller K.D., Jemal A. (2017) Cancer Statistics, 2017. *CA Cancer J. Clin.*, **67**(1), 7–30. DOI: 10.3322/caac.21387
122. van Gorp T., Cadron I., Despierre E., Daemen A., Leunen K., Amant F., Timmerman D., de Moor B., Vergote I. (2011) HE4 and CA125 as a diagnostic test in ovarian cancer: Prospective validation of the risk of ovarian malignancy algorithm. *Br. J. Cancer*, **104**(5), 863–870. DOI: 10.1038/sj.bjc.6606092
123. Zhang M., Cheng S., Jin Y., Zhao Y., Wang Y. (2021) Roles of CA125 in diagnosis, prediction, and oncogenesis of ovarian cancer. *Biochim. Biophys. Acta Rev. Cancer*, **1875**(2), 188503. DOI: 10.1016/j.bbcan.2021.188503
124. Kamal R., Hamed S., Mansour S., Mounir Y., Abdel Sallam S. (2018) Ovarian cancer screening-ultrasound; Impact on ovarian cancer mortality. *Br. J. Radiol.*, **91**(1090), 20170571. DOI: 10.1259/bjr.20170571
125. Nakamura K., Sawada K., Yoshimura A., Kinose Y., Nakatsuka E., Kimura T. (2016) Clinical relevance of circulating cell-free microRNAs in ovarian cancer. *Mol. Cancer*, **15**(1), 48. DOI: 10.1186/s12943-016-0536-0
126. Robotti M., Scebbba F., Angeloni D. (2023) Circulating biomarkers for cancer detection: Could salivary microRNAs be an opportunity for ovarian cancer diagnostics? *Biomedicine*, **11**(3), 652. DOI: 10.3390/biomedicine11030652
127. Berner K., Hirschfeld M., Weiß D., Rücker G., Asberger J., Ritter A., Nöthling C., Jäger M., Juhasz-Böss I., Erbes T. (2022) Evaluation of circulating microRNAs as non-invasive biomarkers in the diagnosis of ovarian cancer: A case-control study. *Arch. Gynecol. Obstet.*, **306**(1), 151–163. DOI: 10.1007/s00404-021-06287-1
128. Závěský L., Jandáková E., Turyna R., Langmeierová L., Weinberger V., Závěská Drábková L., Hůlková M., Hořínek A., Dušková D., Feyereisl J., Minář L., Kohoutová M. (2015) Evaluation of cell-free urine microRNAs expression for the use in diagnosis of ovarian and endometrial cancers. A pilot study. *Pathol. Oncol. Res.*, **21**(4), 1027–1035. DOI: 10.1007/s12253-015-9914-y
129. Zhou J., Gong G., Tan H., Dai F., Zhu X., Chen Y., Wang J., Liu Y., Chen P., Wu X., Wen J. (2015) Urinary microRNA-30a-5p is a potential biomarker for ovarian serous adenocarcinoma. *Oncol. Rep.*, **33**(6), 2915–2923. DOI: 10.3892/or.2015.3937
130. Robin T.P., Amini A., Scheffter T.E., Behbakht K., Fisher C.M. (2016) Disparities in standard of care treatment and associated survival decrement in patients with locally advanced cervical cancer. *Gynecol. Oncol.*, **143**(2), 319–325. DOI: 10.1016/j.ygyno.2016.09.009
131. Koh W.J., Abu-Rustum N.R., Bean S., Bradley K., Campos S.M., Cho K.R., Chon H.S., Chu C., Clark R., Cohn D., Crispens M.A., Damast S., Dorigo O., Eifel P.J., Fisher C.M., Frederick P., Gaffney D.K., Han E., Huh W.K., Lurain J.R., Mariani A., Mutch D., Nagel C., Nekhlyudov L., Fader A.N., Remmenga S.W., Reynolds R.K., Tillmanns T., Ueda S., Wyse E., Yashar C.M., McMillian N.R., Scavone J.L. (2019) Cervical Cancer, version 3. 2019, NCCN clinical practice guidelines in oncology. *J. Natl. Compr. Canc. Netw.*, **17**, 64–84. DOI: 10.6004/jnccn.2019.0001
132. He Y., Han S.B., Liu Y., Zhang J.J., Wu Y.M. (2022) Role of APOA1 in the resistance to platinum-based chemotherapy in squamous cervical cancer. *BMC Cancer*, **22**(1), 411. DOI: 10.1186/s12885-022-09528-x
133. Demarco M., Lorey T.S., Fetterman B., Cheung L.C., Guido R.S., Wentzensen N., Kinney W.K., Poitras N.E., Befano B., Castle P.E., Schiffman M. (2017) Risks of CIN 2+, CIN 3+, and cancer by cytology and human papillomavirus status: The foundation of risk-based cervical screening guidelines. *J. Low Genit. Tract. Dis.*, **21**(4), 261–267. DOI: 10.1097/LGT.0000000000000343
134. Charakorn C., Thadanipon K., Chaijindaratana S., Rattanasiri S., Numthavaj P., Thakkestian A. (2018) The association between serum squamous cell carcinoma antigen and recurrence and survival of patients with cervical squamous cell carcinoma: A systematic review and meta-analysis. *Gynecol. Oncol.*, **150**(1), 190–200. DOI: 10.1016/j.ygyno.2018.03.056

135. *Jantharapattana K., Kotamnivates T., Hirunpat S., Jarumanokul R.* (2018) Correlation between serum squamous cell carcinoma antigen level and tumor volume in head and neck cancer. *ORL J. Otorhinolaryngol. Relat. Spec.*, **80**(5–6), 284–289. DOI: 10.1159/000491494
136. *Yuan C., Yang K., Tang H., Chen D.* (2016) Diagnostic values of serum tumor markers Cyfra21-1, SCCAg, ferritin, CEA, CA19-9, and AFP in oral/oropharyngeal squamous cell carcinoma. *Onco. Targets Ther.*, **9**, 3381–3386. DOI: 10.2147/OTT.S105672
137. *Kulpa J., Wójcik E., Radkowski A., Kolodziejewski L., Stasik Z.* (2000) CYFRA 21-1, TPA-M, TPS, SCC-Ag and CEA in patients with squamous cell lung cancer and in chemical industry workers as a reference group. *Anticancer Res.*, **20**(6D), 5035–5040. PMID: 11326663
138. *Nascimento N.P.G., Gally T.B., Borges G.F., Campos L.C.G., Kaneto C.M.* (2022) Systematic review of circulating microRNAs as biomarkers of cervical carcinogenesis. *BMC Cancer*, **22**(1), 862. DOI: 10.1186/s12885-022-09936-z
139. *Aftab M., Poojary S.S., Seshan V., Kumar S., Agarwal P., Tandon S., Zutshi V., Das B.C.* (2021) Urine miRNA signature as a potential non-invasive diagnostic and prognostic biomarker in cervical cancer. *Sci. Rep.*, **11**(1), 10323. DOI: 10.1038/s41598-021-89388-w

Поступила в редакцию: 28. 06. 2024.
После доработки: 09. 07. 2024.
Принята к печати: 16. 07. 2024.

MicroRNAs AS PROMISING DIAGNOSTIC AND PROGNOSTIC MARKERS FOR THE HUMAN GENITOURINARY CANCER

E.V. Kugaevskaya, O.S. Timoshenko, T.A. Gureeva, S.P. Radko, A.V. Lisitsa*

Institute of Biomedical Chemistry,
10 Pogodinskaya str., Moscow, 119121 Russia; *e-mail: elena.kugaevskaya@ibmc.msk.ru

Genitourinary cancer (GUC) represents more than one fifth of all human cancers. This makes the development of approaches to its early diagnosis an important task of modern biomedicine. Circulating microRNAs, short (17–25 nucleotides) non-coding RNA molecules found in human biological fluids and performing a regulatory role in the cell, are considered as promising diagnostic and prognostic biomarkers of cancers, including GUC. In this review we have considered the current state of research aimed at assessing microRNAs as biomarkers of such human GUC types as malignant tumors of the bladder, kidney, prostate, testicles, ovaries, and cervix. A special attention has been paid to studies devoted to the identification of microRNAs in urine as a surrogate “liquid biopsy” that may provide the simplest and cheapest approach to mass non-invasive screening of human GUC. The use of microRNA panels instead of single types of microRNA generally leads to higher sensitivity and specificity of the developed diagnostic tests. However, to date, work on the microRNAs assessment as biomarkers of human GUC is still of a research nature, and the further introduction of diagnostic tests based on microRNAs into practice requires successful clinical trials.

The whole English version is available at <http://pbmc.ibmc.msk.ru>.

Key words: cancer; human genitourinary system; microRNA; diagnostic markers

Funding. The work was performed within the framework of the Program for Basic Research in the Russian Federation for a long-term period (2021–2030) (No. 122030100170-5).

Received: 28.06.2024; revised: 09.07.2024; accepted: 16.07.2024.